

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

10

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Léon-Paul BENCHAYA

Né le 28 Décembre 1905, a Oran (Algérie).

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE
BLENNORRAGIQUE
PAR LES SULFAMIDES**

Président: M. LEMIERRE, professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1939

01

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Léon-Paul BENCHAYA

Né le 28 Décembre 1905, à Oran (Algérie).

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE
BLENNORRAGIQUE
PAR LES SULFAMIDES**

Président: M. LEMIERRE, professeur

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale

Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies
 de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 PASTEUR-VALLERY-
 RADOT.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LEVY-VALENSI.
 Henri BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 LOEPER.
 RATHERY.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

LAIGNEL-LAVASTINE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 HARVIER.
 LEMAITRE.
 Pierre Duval.
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.
 N...
 HAZARD.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUENIOT	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		de GAUDART ..	
DONZELOT		d'ALLAINES ..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET ..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.) .		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIEDELIEVRE ..			
SEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

*En témoignage de profonde re-
connaissance.*

A MA FEMME

A MES SŒURS

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
Professeur de Clinique des maladies infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine

*Toute notre respectueuse re-
connaissance pour l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant de
présider cette thèse.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR LAYANI
Médecin de Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Toute notre reconnaissance
pour nous avoir donné de pré-
cieux conseils dans ce travail.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MESSIEURS LES PROFESSEURS :

MARION.

GUILLAIN.

BABONNEIX.

BASSET.

CHIRIER.

LEVY-VALENSY.

LEMAITRE.

TERRIEN.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURIN
Chirurgien de l'Hôpital Civil d'Oran

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'action antistreptococcique des sulfamides par Domagk en 1935, les recherches de Fourneau et de ses collaborateurs, Tréfouel, Nitti et Bovet, et en clinique du Professeur Lemierre et de son école ont enrichi considérablement le nombre et les applications des corps organiques du soufre dans les maladies infectieuses. Malgré leur application récente, il existe déjà une bibliographie très étendue sur les sulfamides, tant au point de vue de leur constitution chimique, que de leur physiologie, de leurs indications et des incidents qu'ils ont pu causer. Tour à tour, ont été envisagées les infections à streptocoques, à gonocoques, à méningocoques, à pneumocoques et autres, démontrant la valeur incontestable de cette nouvelle chimiothérapie. La blennorragie a été particulièrement étudiée; dans ses diverses formes la sulfamidothérapie a donné lieu à de si brillants résultats qu'on peut même parler d'une révolution thérapeutique dans ce domaine. Par contre, une des plus redoutables complications de la blennorragie, l'arthrite blennorragique n'a

à son actif qu'un nombre relativement petit de publications et qui toutes ne paraissent pas aussi convaincantes.

Si nous nous rapportons à la revue générale de Weissenbach, parue en mars 1939, cet auteur n'a pu recueillir dans toute la littérature médicale que 47 cas, dont quelques-uns même sont douteux. Dans le modeste travail que nous avons entrepris, nous avons trouvé certains ouvrages qui ont échappé à cet auteur, et d'autre part nous avons pu compléter notre documentation par quelques publications parues depuis. Malheureusement, l'état de guerre actuel, notre situation de mobilisé, le manque de temps ne nous ont pas permis de pousser nos recherches aussi à fond que nous l'aurions souhaité. Certains documents de provenance étrangère n'ont pu nous parvenir, d'autres n'ont pu être consultés dans l'original. D'autre part des lacunes inévitables ont pu s'y glisser, certains cas ayant pu être compris sous l'en-tête générale de Traitement des infections à gonocoques.

Notre Maître, le Docteur Layani, médecin des hôpitaux, qui nous a guidés et qui nous a fourni le sujet de ce travail et que nous remercions vivement ici, a bien voulu nous donner deux observations inédites de son service, particulièrement détaillées et démonstratives et que nous rapportons plus loin.

Le traitement des arthrites blennorragiques est une question qui a fait l'objet d'un récent congrès et d'un

rapport de Layani, qui est encore loin d'être résolue; et si nous nous référons aux rapports de Messieurs les Professeurs Mondor et Michel ou Congrès français de Chirurgie de 1926, la multiplicité de traitements relatés par ces auteurs reste actuellement toujours aussi grande, ainsi, que l'incertitude et l'avenir des résultats. Aussi il nous a semblé intéressant d'apporter notre modeste contribution à cette nouvelle forme de thérapeutique qui semble ouvrir des perspectives pleines d'espoir.

Comme la diversité des résultats obtenus par la sulfamidothérapie tient en grande partie à la forme de l'arthrite gonococcique, il nous a semblé utile de faire précéder le Traitement par une *Classification des arthrites gonococciques*, ce qui pourrait faciliter l'interprétation des résultats.

Le *Traitement* comprend en outre un aperçu de divers *modes d'introduction des sulfamides* et quelques observations de *traitements associés*.

Dans un autre chapitre, nous esquissons le *mode d'action des sulfamides* que nous faisons suivre par un chapitre des *incidents et complications* qu'on a pu observer et qui ne diffèrent guère de ceux constatés avec les gonococcies à localisation génito-urinaires.

Nous terminons par des conclusions, qu'on ne peut à l'heure actuelle considérer comme définitives et une bibliographie détaillée.

CLASSIFICATION DES ARTHRITES GONOCOCCIQUES

De nombreuses classifications ont été proposées pour distinguer les diverses formes d'arthrite blennorragique. Déjà au point de vue de la dénomination, Mondor s'élève vivement sur le terme impropre de « rhumatisme blennorragique » pour désigner les complications articulaires de la blennorragie. « Il faut savoir donner, écrit-il, à chaque métastase gonococcique le nom qui lui convient. La localisation articulaire, c'est l'*arthrite gonococcique* ». Néanmoins, malgré cet essai d'une dénomination plus rigoureuse et précise, un grand nombre d'auteurs continuent à se servir indifféremment de ces deux termes.

Quand à la classification proprement dite, elle a donné également lieu à des descriptions diverses : les uns se guident d'après l'évolution clinique pour différencier les arthrites gonococciques en formes aiguë, subaiguës ou chroniques, tandis que d'autres les rangent en polyarthrites, arthrites avec épanchement, arthrites pseudo-phlegmoneuses; à ces formes classiques, Mondor ajoute les formes dites prolongées, à rechutes et tardives. Enfin, il existe des gonococcémies avec leur forme la plus com-

mune « le rhumatisme articulaire mono- ou pauci-articulaire (Lemierre et Faure-Beaulieu).

Parmi les principales formes, Layani distingue des polyarthrites subaiguës, des monoarthrites à tendance ankylosante plastique, la spondylose rhizomélique et les formes névralgiques.

Du point de vue chirurgical, Cordier décrit deux grands groupes suivant l'évolution *aiguë* ou *chronique* de l'affection :

1) les *arthrites aiguës* comprenant la polyarthrite pseudo-rhumatismale, les formes monoarticulaires (la périarthrite phlegmoneuse de Brun, l'arthrite rhumatismale avec épanchement articulaire, la pyarthrose) ;

2) les *arthrites chroniques*, avec leurs subdivisions en arthralgies, l'arthrite chronique avec épanchement, l'arthrite plastique ankylosante, les formes segmentaires, la forme généralisée chronique. Enfin, cet auteur mentionne des formes cliniques suivant l'âge et le sexe, chez la femme enceinte et les formes suivant la gravité telle que la forme grave septicémique, parfaitement étudiée par le Professeur Lemierre et Faure-Beaulieu. Enfin, on peut décrire des formes suivant le siège (genou, poignet, hanche).

Il faut particulièrement insister sur une classification proposée par Keefer, qui nous semble d'autant plus intéressante qu'elle nous permet d'apprécier plus clairement les effets de la sulfamidothérapie en rapport avec la for-

me à laquelle on a affaire. Voici ce qu'écrit cet auteur :

On peut classer les arthrites gonococciques du point de vue *bactériologique* et *immunologique* en trois groupes :

1) Cas présentant une lésion locale, de la bactériémie et des métastases articulaires, d'où l'on peut prélever l'agent infectieux;

2) Cas avec une lésion locale, un sang stérile et des articulations infectées;

3) Cas avec une lésion locale, un sang stérile et un liquide synovial stérile.

En étudiant le premier groupe de cas, on trouve que le sang et l'épanchement synovial ne contiennent aucun anti-corps démontrable; par contre, dès que le sang est redevenu stérile, on peut y constater des anticorps.

Suivant Keefer, la guérison se produit, dès que le sang et le liquide synovial deviennent stériles et que les lésions produites par les microorganismes et leurs toxines ont été supprimées. Avec Spink, Keefer a publié un pareil cas.

Dans le second groupe de cas, notamment ceux avec une lésion locale, mais sans manifestations d'une bactériémie, le liquide synovial étant infecté, il existe alors des anticorps dans le sang vis-à-vis de la souche homologue des gonocoques, mais aucun dans l'épanchement synovial. Ce dernier devient stérile quand le nombre des anticorps augmente en excès.

Le troisième groupe comprend suivant cet auteur deux subdivisions :

a) cas avec une lésion locale, aucune bactérie et un liquide synovial stérile, avec des anticorps d'un titre relativement élevé dans le sang et le liquide synovial;

b) cas avec une lésion locale, aucune bactériémie, un liquide synovial stérile et aucun anticorps démontrable, soit dans le sang ou le liquide synovial.

Les cas de la première subdivision sont les plus fréquents; ceux de la seconde sont très rares. Cependant ces derniers sont les plus intéressants, car on peut soutenir que certains d'entre eux ne sont pas dus à l'infection gonococcique. Loin de les trouver exceptionnels, ces derniers cas, qui sont le plus souvent classés dans les formes subaiguës, sont de plus en plus compris dans les formes indépendantes de toute blennorragie. De plus en plus on a tendance à exclure des cas où une arthrite est classée gonococcique, sous prétexte que dans les antécédents, souvent lointains le malade a présenté une blennorragie, alors qu'aucun examen n'a pu mettre en évidence le gonocoque. Coggeshall et Brauer, qui reprennent également la division de Keefer classent ces cas sous l'en-tête générale d'arthrite rhumatoïde. Ainsi ils rapportent, entre autres plusieurs cas, où l'arthrite existait même bien avant l'infection génitale. Dans le cas 22, l'urétrite blennorragique et la prostatite d'une durée de six mois étaient cliniquement guéries après le troisième jour de la sulfami-

dothérapie, alors que l'arthrite remontant à quatre ans n'était nullement influencée. Ces auteurs notent en outre que dans de pareils cas, les foyers gonococciques étaient améliorés alors que l'arthrite restait non modifiée. Ils veulent y voir même la preuve que le sulfanilamide aurait un effet spécifique sur le gonocoque.

Keefer et Rantz affirment qu'en tentant un traitement de l'arthrite gonococcique, il est nécessaire de tenir compte de ces divers types de réaction. C'est ainsi qu'en parcourant la lecture du traitement de 70 cas d'arthrite gonococcique, Keefer et Spink, déclarent que ce sont les malades du second groupe, c'est-à-dire lésion locale sans bactériémie mais avec un épanchement synovial infecté qui présentent le moins de perspectives de guérison. Ceux qui offrent le meilleur pronostic, sont ceux qui révèlent des symptômes douloureux et un gonflement périarticulaire, avec très peu d'épanchement articulaire. Les diverses observations que nous avons parcourues, indiquent que ces affirmations comportent nombre d'exceptions. Cette classification de Keefer peut se résumer en cas avec un liquide synovial infecté, cas avec un liquide synovial stérile et cas sans épanchement articulaire, et qui en général correspondent aux formes aiguës, subaiguës et chroniques.

De ce qui précède, on peut déduire qu'à l'heure actuelle l'unanimité est loin d'être faite sur la classification de ces arthrites gonococciques.

TRAITEMENT

A l'heure actuelle, le traitement par les sulfamides des arthrites gonococciques comporte un nombre de cas encore relativement faible si on le compare aux milliers de cas publiés sur les infections gonococciques génito-urinaires traités par la sulfamidothérapie. Ceci ne tient pas seulement à la fréquence infiniment plus grande de ces dernières infections, mais en partie aux résultats plus ou moins favorables obtenus dans ces cas par d'autres traitements tels que la vaccinothérapie et la pyrothérapie, auxquelles sont restés fidèles de nombreux auteurs.

Les sulfamides les plus divers ont été utilisés; retenons ici, que si en France seul le terme de sulfamide a été antérieurement utilisé, actuellement on tend à se servir de plus en plus du terme anglo-saxon de sulfanilamide; aussi nous les emploierons indifféremment au cours de ce travail.

Parmi les multiples spécialités qu'ont créées les sulfamides, il faut retenir qu'en France le corps le plus employé a été le sulfamide 1.162 F, introduit par Fourneau et ses collaborateurs, de même qu'un sulfone, le corps

1.399 F.; plus récemment un nouveau corps organique du soufre a fait son apparition, c'est le M. et B. 693, appelé en France le Dagénan, auquel certains auteurs veulent reconnaître une action plus spécifique sur le gonocoque. Au cours de cette étude, nous ne nous attacherons pas à établir des différences entre ces divers dérivés sulfamidés mais à les désigner le plus souvent sous le terme général de sulfamides.

En nous rapportant à la revue générale, publiée récemment, au début de 1939, par Weissenbach, nous voyons que cet auteur a pu recueillir dans la littérature 47 cas, dont un cas personnel. Dans l'analyse de ses résultats, Weissenbach relève 16 succès, 28 échecs et 3 résultats douteux, cas qu'il classe suivant leurs formes cliniques et leur évolution, en *aiguës*, *subaiguës* et *chroniques*. Cet auteur y attache une grande importance à cette classification, car les résultats varient suivant les formes. Ainsi, trouve-t-il, 7 cas d'arthrites aiguës avec 5 succès, un échec et un résultat douteux; sur 37 cas d'arthrites subaiguës, il relève 9 succès, 26 échecs et 2 résultats douteux; sur les 3 cas d'arthrite chronique, il note 2 succès et un échec.

De sa statistique, Weissenbach déduit que le plus gros pourcentage de succès se rencontre dans le traitement des arthrites gonococciques aiguës. Il relève l'influence heureuse des sulfamides sur les phénomènes inflammatoires d'allure aiguë : la rougeur, la tuméfaction, la dou-

leur cèdent assez rapidement, la température devient normale au bout de peu de jours. Parmi ces arthrites aiguës, la forme pseudo-plegmoneuse semble réagir le plus favorablement, ainsi que les hydarthroses du genou.

Aux 7 cas d'arthrite aiguë gonococcique relevés par cet auteur (Thiers et Jeune, Michel et Danic, Chaniel, Brulé, Hillemand et Vildé, Juvin), nous pouvons ajouter quelques nouveaux cas publiés dans la littérature médicale française, et qui confirment l'appréciation optimiste de Weissenbach.

Massias et Nguyen également ont obtenu des résultats remarquables par la sulfamidothérapie dans les cas aigus; trois cas ont été traités par le 1.162 F. et trois autres par le 693. La guérison a été obtenue sans atrophie musculaire, sans diminution fonctionnelle de l'articulation malade. Ils n'ont observé aucun phénomène d'intolérance; ce traitement, suivant eux modifie complètement l'évolution et le pronostic des arthropathies gonococciques.

Voici leurs observations :

1^{er} cas. — Femme de 31 ans avec une arthrite du genou gauche pseudo-phlegmoneuse; température à 39°4; début aigu remontant à dix jours. Depuis plusieurs mois une métrite (mais avec une urétrite blennorragique compliquée d'une arthrite aiguë du cou-de-pied droit non traitée et terminée par une ankylose).

A la ponction — liquide jaunâtre contenant des polynucléaires. La culture est stérile. Le prélèvement au col ne relève pas de gonocoques. Wassermann fortement positif.

La malade guérit rapidement par une première série de 1.162 F. et une deuxième série de 15 grammes, soit 30 grammes en tout; aucun phénomène d'intolérance; après la première série, urée sanguine à 0.25. Marche normale; flexion du genou limitée à 30 degrés; pas d'atrophie musculaire.

2^e cas. — Femme de 24 ans, avec une arthrite aiguë gonococcique. Poignet gauche très douloureux. A eu dix jours auparavant, une arthralgie du genou gauche ayant duré trois jours. A l'urètre, nombreux gonocoques. Wassermann fortement positif. Sténose mitrale.

Du 7 octobre au 11, trois grammes par jour du 1.162 F.; deuxième série de même dose du 16 au 18 octobre. Du 19 au 23 octobre, troisième série à la dose de 2 grammes par jour. Au total, 29 grammes. Aucun phénomène d'intolérance. Urée sanguine de 0,20 après 15 grammes de 1.162 F.

Le 10 octobre la température qui était de 38° — 38°6 est normale. Les douleurs ont diminué, la rougeur a presque disparu. Le 18 octobre le gonocoque a disparu des sécrétions urétrales. 29 octobre — mouvements du poignet gauche à peine limités, indolores. 17 novembre

— la malade part guérie sans atrophie, avec restitutio ad integrum.

Revue en février 1939, sans aucune séquelle.

3^e cas. — Femme de 43 ans. Arthrite aiguë du genou droit ayant débuté une semaine auparavant. Température 39°2. Liquide purulent. Culture stérile; hémoculture négative. Wassermann négatif. dans les sécrétions du col du gonocoque.

6 — 7 février, 3 grammes de 1.162 F.; 8 — 11 février, 2 grammes; au total 14 grammes. Aucun phénomène d'intolérance. Urée sanguine 0,20, après 6 grammes de produit.

Amélioration très rapide; apyrexie au cinquième jour du traitement. Marche normalement, pas d'atrophie musculaire. Quitte le service le 15 février.

Traitement par le 693.

4^e cas. — Femme de 25 ans, présentant une polyarthrite aiguë gonococcique du poignet et du genou gauches, ayant débuté trois jours auparavant. Urétrite purulente avec de nombreux gonocoques.

Trois grammes par jour de 693, les 14 et 15 avril; deux grammes les 16 et 17, un gramme les 18 et 19, au total 12 grammes.

Le 17 avril, le genou gauche est redevenu normal;

le poignet gauche n'est plus douloureux; mobilisable. Dans l'écoulement aucun gonocoque. Guérison complète sans atrophie musculaire.

5° cas. — Femme de 36 ans avec une arthrite du genou gauche, ayant débuté cinq jours auparavant. Température 39°8.

Le liquide à la ponction est louche. 92 % de leucocytes. Culture stérile. Wassermann négatif.

Trois grammes de 693, les 16 et 17 avril; deux grammes les 18 et 19; un gramme les 20 et 21 avril, au total 12 grammes.

16 avril, température 38°; 17 avril, température normale.

18 avril — diminution considérable des douleurs; le 21, disparition des douleurs, flexion complète et indolore du genou.

24 avril — la marche est possible, genou gauche est un peu plus chaud que le droit.

25 avril — quitte l'hôpital complètement guérie.

6° cas. — Homme de 35 ans, avec une blennorrhagie de deux ans, a des arthrites à poussées évolutives du cou-de-pied et du genou gauches puis du genou droit. Température à 38°. Dans le liquide de ponction, de nombreux polynucléaires. Exsudat urétral purulent avec gonocoques.

Légère atrophie musculaire de la cuisse gauche.

Du 9 au 12 avril, trois grammes de 693; du 13 au 16, deux grammes, au total 20 grammes.

Disparition immédiate de la fièvre, des douleurs au troisième jour, de l'urétrite au cinquième jour.

Le 18 avril, dans le liquide de ponction, rares polynucléaires, cellules monocytoïdes et endothéliales. Il contient du Dagénan, deux jours après la cessation du traitement.

L'élimination du sulfamide par les urines cesse le 21 avril.

Le malade sort guéri le 25 avril.

De son côté, dans sa thèse, Allary rapporte quatre observations personnelles d'arthrites aiguës gonococciques, qui lui ont donné également d'excellents résultats par sulfamidothérapie. L'effet du sulfamide était particulièrement évident dans le cas n° 1, où chaque arrêt du traitement (par suite de cyanose) coïncidait avec une stabilisation de l'état de la malade, alors que la reprise était suivie d'amélioration.

1^{er} cas. — Femme de 20 ans avec une arthrite gonococcique à forme aiguë, polyarticulaire apparue 11 jours après des pertes verdâtres abondantes, contenant du gonocoque.

Dès l'institution du traitement au 1.162 F. (16 gr. en 5 jours) la température s'abaisse de 39° à 38°. Ce traitement ne peut être poursuivi en raison d'une cyanose accentuée. Cependant à plusieurs jours d'intervalle, le traitement au 1.162 F. est repris, mais à doses prudentes (2 grammes par jour au lieu de 3). Cependant, dès le lendemain, retour d'une cyanose très accentuée.

Finalement la malade sort de l'hôpital, fonctionnellement guérie.

2° cas. — Femme de 19 ans avec une arthrite du genou gauche, persistant après atteinte arthralgique polyarticulaire fugace. Là, également, la forme aiguë avec température élevée, sous l'influence du sulfamide à dose de 3 grammes par jour rétrocede complètement en 10 jours.

3° cas. — Femme de 31 ans, avec une forme aiguë, monoarticulaire du genou compliquant une métrite à gonocoques. Le 1.162 F. administré aux doses de 4 grammes par jour pendant 3 jours, puis 3 grammes pendant 12 jours, amène une sédation rapide avec récupération complète de tous les mouvements de l'articulation à la fin du traitement.

4° cas. — Homme de 30 ans, avec une polyarthralgie, des douleurs et des raideurs persistantes, localisées au

rachis. Gono-réaction positive. L'impotence fonctionnelle se trouve considérablement améliorée par le traitement sulfamidé.

Formes subaiguës.

Dans les formes subaiguës, les signes articulaires diminuent en général très lentement ou ne changent pas du tout malgré la chimiothérapie. Ainsi, Juvin et Charnial, ont-ils vu dans leurs cas non seulement aucune influence sur l'arthrite, mais au contraire des épanchements articulaires survenir pendant la durée du traitement sulfamidé.

De même, une arthrite publiée comme guérie dans la communication de Brulé, Hillemand et Vildé a été revue quelques mois après dans le service de Weissenbach avec une hydarthrose du genou d'origine manifestement gonococcique; malgré le traitement effectué avec le même corps sulfamidé, cette hydarthrose ne rétrocéda pas.

Dans le cas personnel de Weissenbach, « le malade avait eu une blennorrhagie en mars 1938; en mai, il présente la première atteinte articulaire, alors que l'urétrite était guérie. En septembre 1938, le malade présentait des arthrites subaiguës de la phalango-phalangienne de l'index droit, du poignet gauche, des douleurs au niveau de la colonne lombaire et de l'articulation tibio-tarsienne gauche. Il prit alors du 1.162 F. (au total soixante com-

primés, à raison de quatre par jour). Les signes inflammatoires diminuèrent, mais les douleurs ont persisté.

Enfin au mois d'octobre 1938, on essaya de traiter avec le corps 693. On lui donna 39 comprimés durant douze jours (6 comprimés par jour pendant trois jours, 4 comprimés pendant trois autres jours, puis 2 comprimés pendant trois jours, enfin 1 comprimé par jour pendant trois jours). Les résultats furent négatifs.

Formes chroniques.

Sur les 3 cas d'arthrite gonococcique chronique, rapportés par Weissenbach et publiés par Thiers et Jeune, et Dufour, il y eut deux guérisons et un échec. Quand à Massias, il mentionne simplement qu'il n'a pas obtenu d'effets favorables dans les formes chroniques ankylosantes. A ces trois cas, nous pouvons y ajouter les deux cas de Layani que nous rapportons plus loin à propos des injections intra-articulaires. Le nombre de ces cas est encore trop petit pour porter un jugement définitif.

Formes associées.

Considérant le foyer initial génito-urinaire, comme foyer primitif, Weissenbach émet l'hypothèse qu'en le supprimant on effectue une prophylaxie certaine de l'arthrite blennorragique. Si dans la plupart des cas, la sulfamidothérapie supprime en premier lieu le foyer uro-

génital, comme dans le cas de Cain et les deux cas de Layani, elle peut se montrer d'une efficacité moins certaine (tout au moins par la voie buccale) vis-à-vis de la métastase articulaire; parfois il peut se produire l'inverse. Il faut cependant reconnaître l'extrême rareté des complications articulaires au cours de la sulfamidothérapie. Dans la statistique rapportée par Weissenbach, il est à remarquer que les complications génito-urinaires existaient déjà avec les arthrites avant le début du traitement sulfamidé.

Ainsi, trouvons nous, que les 4 cas d'urétrite associée à l'arthrite (Durel, Thiers et Jeune, Gaumond, Michel et Danic) ont guéri par le sulfamide.

Un cas d'orchite et d'arthralgie tibio-tarsienne (Brulé, Hillemand et Vildé) a guéri également.

Par contre, dans le cas de prostatite et d'arthrite de Dufour, l'arthrite seule a guéri, alors que la prostatite n'a pas été influencée; également du même auteurs, le cas de l'orchépididymite bilatérale et de l'hydarthrose du genou a présenté la guérison de l'arthrite mais non de l'orchépididymite.

De ce précède, nous nous sommes contentés de présenter la plupart des cas publiés dans la littérature française, auxquels on peut ajouter encore les cas heureux de Pautrier (2 cas), de Fabre, et les échecs relatés par Palazelli (5 cas) et de Lebœuf.

Dans ce qui suit nous voulons présenter les résultats

des pays anglo-saxons, récemment parus et qui exposent également l'état actuel de la sulfamidothérapie des arthrites gonococciques. On peut résumer cette question d'après les deux principaux rapports, l'un de Keefer et Rantz, l'autre de Coggeshall et Bauer, comprenant chacun respectivement 14 et 18 cas. Dans ces deux travaux, les cas sont classés d'après l'état de l'articulation : ceux avec un *épanchement synovial infecté*, ceux avec un *liquide stérile* et ceux *sans épanchement*.

Remarquons d'abord que tous leurs cas ont été soumis à de multiples examens : radios des articulations malades au moment de l'entrée, pendant le séjour et à la sortie des malades; multiples examens de sang et des urines au cours et après le traitement par les sulfamides. Tous les malades étaient hospitalisés; sauf un, tous les malades absorbaient le médicament par la voie buccale.

Le premier groupe comprenait dans la communication de Coggeshall 3 cas d'arthrites blennorragiques suppurées : dans le premier cas, il s'agissait d'une femme de 24 ans, avec une arthrite blennorragique aiguë du genou gauche et une endocervicite qui réagit promptement à des doses élevées de sulfanilamide. Elle fit une guérison complète après 11 jours de ce traitement. Suivie pendant une période de 46 semaines, elle est restée bien portante; tous les examens cliniques et ceux de laboratoire étaient normaux.

Dans le deuxième cas, celui d'une femme de 39 ans,

il y avait présence d'une arthrite aiguë du genou droit, depuis près de 21 jours et une endocervicite. L'arthrite fut rapidement arrêtée dans son évolution par la sulfamidothérapie : disparition des signes et des symptômes articulaires et stérilisation du liquide synovial.

Le troisième cas concernait une négresse de 18 ans, avec une arthrite gonococcique aiguë du poignet droit et des coudes avec une endocervicite aiguë et un écoulement vaginal profus. Elle fit une guérison complète après avoir été soumise pendant 12 jours à de fortes doses de sulfamide. Au moment de son évacuation, elle présentait une légère raideur du coude gauche dans l'extension complète.

De ces trois observations Coggershall tire la conclusion que la sulfamidothérapie doit être aussi précoce que possible, si on veut éviter une lésion articulaire définitive et la conservation de la fonction articulaire.

L'effet du sulfamide est d'autre part révélé par des radiographies répétées : la destruction de l'articulation est arrêtée et la recalcification de l'os sous-chondral est rendu possible. Cependant des altérations intra-articulaires marquées peuvent se présenter avant l'institution du traitement et empêcher la restauration de la fonction articulaire normale.

Dans la communication de Keefer, on trouve cinq cas appartenant à ce groupe, tous avec un épanchement synovial infecté. Là également les résultats éloignés furent re-

marquablement favorables, malgré le fait que l'infection était active depuis une longue période de temps dans quelques-uns des cas. L'examen des cas de ce groupe a démontré que si la stérilisation du liquide synovial se produisait en général entre 3 à 7 jours, les altérations de la synoviale peuvent exiger une période de temps plus prolongée pour que la guérison se produise. Les résultats obtenus, d'après Keefer sont nettement supérieurs à ceux obtenus par les autres méthodes.

Le second groupe de cas, ceux avec un épanchement synovial stérile, comprend 11 cas dans l'étude de Coggeshall et 4 cas dans celle de Keefer.

Dans six cas sur onze, Coggeshall a observé une amélioration nette des symptômes articulaires 2 à 3 jours après le début de la sulfamidothérapie. La guérison avec récupération fonctionnelle complète fut obtenue dans 4 cas, sans aucun incident. La fonction articulaire des deux autres cas, lors du dernier examen était de 90 à 95 % de la normale. Mais déjà avant le traitement il y avait des preuves radiologiques d'une destruction articulaire.

Dans deux autres cas la guérison fut obtenue qu'après une période de traitement inefficace, on augmenta les doses de sulfamide et que le taux du produit atteignit un taux de 11 mgm. % dans le sang. 72 heures après avoir atteint ce taux, les douleurs articulaires avaient disparu et une semaine après, disparition complète des épanchements du genou. Deux autres cas également présentèrent

de l'amélioration et finalement une guérison avec l'augmentation des doses de sulfamide. Enfin le onzième cas entra au cours du cinquième mois de son arthrite et présentant en outre une kératodermie blennorragique avec des lésions cutanées et unguéales caractéristiques. Son amélioration, malgré de fortes doses pendant une période de sept jours, puis d'une période de 14 jours, fut très lente mais progressive. Malgré ces deux séries de traitement on trouvait encore des gonocoques dans la prostate. Cependant, cinq semaines après la seconde série de sulfamide, les lésions extra-articulaires avaient complètement disparu, mais il subsistait encore de la déformation des articulations de la première métacarpo-phalangienne et de la première articulation médio-phalangienne. Il ne subsistait deux mois après que ces déformations résiduelles, autrement tout était redevenu normal. Des massages de la prostate et des intillations urétrales firent finalement disparaître toute trace de gonocoques dans la prostate.

Résumant son expérience d'après ces 11 cas, Coggeshall conclut qu'une arthrite blennorragique sans gonocoques décelables dans les liquides synoviaux, traitée par des doses suffisamment fortes, peut réagir aussi favorablement qu'une arthrite avec un épanchement infecté. Ces faits démontrent également la nécessité d'un traitement convenable institué de bonne heure, si l'on veut obtenir le pourcentage le plus élevé de guérisons sans altérations articulaires résiduelles,

Les 4 malades de ce groupe traités par Keefer ont tous guéri sans séquelle ni déformation articulaire. Dans 3 de ses cas, la lésion locale du tractus génito-urinaire fut stérilisée par le seul sulfamide, alors que chez ces derniers la durée de l'hospitalisation était en moyenne de 53 jours, elle fut respectivement dans ces 4 cas de 14, 21, 23 et 40 jours. Une des malades présenta une anémie hémolytique; elle guérit après une transfusion du sang et la cessation de la médication. Chez une autre malade, il y eut une récurrence fébrile et une exacerbation de l'arthrite après suppression du produit. Avec la reprise du sulfamide, les symptômes disparurent définitivement.

Dans le troisième groupe, celui des *arthrites sans épanchement*, et que Coggeshall désigne comme « arthrite blennorragique probable », cet auteur relève 4 cas. Les deux premiers réagirent au sulfamide aussi favorablement que ceux des deux groupes précédents. Le premier guérit complètement; le second, qui révélait à la radio dès son entrée une destruction articulaire, ne récupéra que 5 % des mouvements normaux.

Dans les deux autres cas, il n'y eut pas d'amélioration immédiate 48 et 72 heures après le début du traitement. Le troisième cas présentait une arthrite depuis 75 jours avant d'être soumis au sulfamide; à la radio aucune altération articulaire. Il guérit complètement à part une légère douleur résiduelle,

Enfin dans le quatrième cas, il existait une destruction de l'articulation du coude au moment de l'admission du malade, 54 jours après le début de l'affection. L'arthrite s'améliora progressivement. Au dernier examen, l'articulation arrivait à 90 % des mouvements normaux.

Pour ce groupe également, Coggeshall insiste sur la précocité du traitement pour obtenir le maximum de résultats favorables.

Keefers et Rantz ont traité cinq cas de ce groupe, dont le diagnostic était assuré par les antécédents, la présence d'une lésion locale génito-urinaire, de l'arthrite, une réaction de fixation positive en même temps que l'évolution de l'affection. En général, des malades de ce groupe guérissent sans séquelles dans 75 % des cas; chez d'autres il peut se produire des altérations chroniques, surtout quand il s'agit du poignet. Alors que la moyenne de l'hospitalisation s'élève dans ces cas à 50 jours, pour les 5 cas traités par le sulfamide elle ne fut que de 30 jours. Tous guérissent ayant montré une amélioration rapide de leur arthrite et la stérilisation de leur foyer local génito-urinaire.

Si au premier abord, il semble que nous n'ayons fait qu'une juxtaposition de textes, en opposant arbitrairement des travaux français aux travaux américains, tel n'a pas été notre but. Car, un fait nous a frappé, c'est la discordance des résultats. Alors que dans la littérature médicale française, on relève un pourcentage relativement élevé

d'échecs et s'élevant globalement suivant la statistique de Weissenbach à 60 % des cas d'arthrites gonococciques traités par le sulfamide, on n'en relève pour ainsi dire aucun, sur les 32 cas rapportés par Coggeshall et Bauer, Keefer et Rantz. Pourtant ces cas comprennent également des cas aigus, subaigus et chroniques. Sans vouloir déduire des conclusions trop hâtives, nous nous contenterons ici d'exposer simplement ce fait sans tirer de déductions.

TRAITEMENTS ASSOCIES

Si dans la plupart des cas, des auteurs employant des sulfamides se sont contentés uniquement de ces produits dans le traitement des arthrites gonococciques, d'autres ont cherché à améliorer les résultats en associant un autre mode de traitement.

Dans certains cas des auteurs, en cas de résistance particulière au sulfamide ont associé des *instillations urétrales* d'un antiseptique urinaire. En présence d'une blennorragie, certains restent fidèles au traitement local.

L'association de la *vaccinothérapie* à la sulfamidothérapie a été tentée entre autres par Gaumond, dont nous rapportons ici l'observation :

A... B... homme admis le 3 septembre 1937, pour écoulement urétral et douleurs articulaires aux deux genoux et au cou-de-pied droit avec gonflement.

Sulfamides, vaccins antigonococciques, deux injections de 1/4 et 3/4 de cc. et trois injections de 0 gr. 30 de Novarsénobenzol.

La température est irrégulière, variant entre 38°3 et la normale. Après les deux premières injections de Novar,

le malade fait 39° et aucune réaction fébrile à la dernière.

Il quitte l'hôpital le 22 septembre après 19 jours d'hospitalisation, sans écoulement ni dysurie; les articulations des genoux et du cou-de-pied sont normales. Le malade marche sans aucune difficulté.

En Amérique, la *pyrothérapie* associée aux sulfamides trouve une certaine faveur auprès de quelques auteurs, entre autres de Dawson qui soutient que les résultats seraient supérieurs à ceux de la sulfamidothérapie seule.

Chevallier reste partisan décidé de la vaccinothérapie intra-veineuse; il n'admet les sulfamides que pour guérir le foyer initial, c'est-à-dire pour empêcher les réinfections d'origine interne.

Jausion est le protagoniste de la *polychimiothérapie*, notamment dans les formes prolongées et chroniques de l'arthrite blennorragique. « De plus récents essais, écrit-il, nous ont permis de dégager les mérites respectifs d'un sulfamide soluble (40 R. P.) et de l'Ethyl-bromo-gaiocolate d'urotropine. Nous devons à l'ensemble de ces deux préparations la cure de 4 arthrites, dont 3 guérissent avant la vingtième intraveineuse ou intra-musculaire, un avant la vingt-cinquième ».

Enfin Cain dans son cas à complété la sulfamidothérapie par une *radiothérapie* sur l'articulation malade.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES SULFAMIDES

Nous ne ferons que rappeler ici les travaux fondamentaux de Levaditi et de ses collaborateurs, qui expérimentalement ont démontré la valeur thérapeutique incontestable de certains dérivés soufrés organiques sur les gonocoques. Ces corps s'opposent à la pullulation de l'agent infectieux à l'intérieur comme à l'extérieur des phagocytes, ils empêchent l'infection et paraissent avoir également une action neutralisante vis-à-vis des endotoxines.

D'autre part, Tréfouel, Nitti et Bovet ont indiqué que les sulfanilamides paraissent exercer une action bactéricide et bactériostatique directe, rendant le germe microbien plus sensible aux processus normaux de défense. Long, Bliss et Feinstone ont démontré aussi l'action bactériostatique du sulfamide sur le gonocoque avec une concentration de 1 : 10.000. Ici, nous insisterons sur l'effet des sulfamides en ce qui concerne en particulier l'articulation malade, l'arthrite gonococcique.

Déjà Marshall, Emerson et Cutting avaient démontré que le sulfamide donné par la voie buccale est complètement absorbé par la circulation sanguine et diffuse à

travers tous les tissus. Keefer et Rantz ont trouvé que le sulfamide diffuse également dans le liquide synovial, si bien que la concentration dans ce dernier était pratiquement la même que dans le sang. Ce fait permet de comprendre la raison pour laquelle le liquide synovial peut être rapidement stérilisé à la suite de l'administration du produit. En effet, le sulfanilamide ajouté au sang total augmente son pouvoir bactéricide et en même temps celui du liquide synovial. Ces auteurs ont constaté que la stérilisation du liquide synovial se produisait en 48 à 72 heures après absorption par la voie buccale. Avec une concentration de 5 mgm. % du sulfamide dans le sang, les gonocoques ne peuvent se développer. Ainsi avec le sulfamide le pouvoir bactéricide du liquide synovial augmente et les gonocoques peuvent être rapidement tués en sa présence.

De ces faits, il s'ensuit que pour avoir un effet thérapeutique efficace, l'examen du sang doit révéler la présence d'au moins 5 mgm. % de sulfamide dans le sang. Dans les cas graves, d'après Long et ses collaborateurs, il faudrait même un pourcentage plus élevé s'élevant à 10 mgm. % pour qu'il se produise une amélioration.

Pour expliquer certains échecs de la sulfaminothérapie par la voie buccale, Cain admet qu'une synoviale articulaire épaissie et modifiée par l'inflammation ne laisse pas filtrer les substances médicamenteuses qui lui parviennent par voie sanguine. « La perméabilité synoviale,

comme la perméabilité méningée, doit, au cours des infections aiguës et chroniques, se trouver diminuée. » Aussi, contrairement aux constatations de Keefer, Cain suppose que après l'administration par la voie buccale, la concentration de sulfamide est bien inférieure dans le liquide articulaire d'une arthrite à ce qu'elle est dans le sang.

Etudiant les réactions cellulaires du liquide synovial à la suite de la sulfamidothérapie, Keefer et Rantz constatent les faits suivants :

Quand les genoux de ses malades étaient ponctionnés à plusieurs reprises et qu'on pratiquait les numérations cellulaires avant et après absorption de sulfamide, on trouvait qu'à la suite de la première aspiration, il se produisait fréquemment une augmentation du nombre total des leucocytes. Mais dès que le liquide devenait stérile, le nombre des leucocytes diminuait rapidement. Si le liquide était stérile dès le début, le nombre des leucocytes diminuait avec l'amélioration. Ces examens tendent à démontrer que l'intensité de la réaction inflammatoire est réduite par l'emploi du sulfamide et peut être considéré comme un signe favorable d'amélioration.

En ce qui concerne l'effet du sulfamide sur l'infection locale du tractus génito-urinaire, on constate que dans environ la moitié des cas, les signes cliniques de l'infection disparaissent et le foyer local se trouve stérilisé. Mais dans d'autres cas, les signes cliniques de l'infection peu-

vent disparaître tandis que les germes peuvent subsister dans le foyer local malgré le sulfamide. Ces derniers cas indiquent l'importance du mécanisme de défense local de l'organisme dans la destruction finale des microorganismes.

ACCIDENTS TOXIQUES OBSERVES AU COURS DE LA SULFAMILAMIDOTHERAPIE

De nombreux auteurs ont décrit des incidents et des complications qui surviennent au cours de la sulfamidothérapie. Ici, nous ne rapporterons que ceux qui ont été observés au cours du traitement des arthrites gonococciques. Nous reconnaissons d'ailleurs que cette discrimination est des plus arbitraires, car les accidents observés sont analogues à ceux observés au cours du traitement par les sulfanilamides. Nous empruntons en grande partie notre documentation au travail récent et documenté de Coggeshall et Bauer.

Parmi les incidents le plus communément observés on relève des vertiges, de l'assoupissement, de la céphalée, de l'euphorie, de l'irritabilité, de l'asthénie, des troubles digestifs, de la nausée, de l'anorexie et parfois de la confusion mentale (Coggeshall et Bauer). Beaucoup de malades ont décrit leur malaise comme analogue à celui du « mal de mer ». Souvent on notait une certaine dyspnée. Mais en général, dans aucun cas on ne releva des complications graves.

CYANOSE. — Celle-ci a été observée, à des degrés divers presque chez tous les malades recevant de fortes doses de sulfanilamide. Cependant pour Long et Bliss, la cyanose ne serait pas toujours en rapport avec la dose du produit. Ils ont vu ainsi une cyanose intense se présenter chez des malades après ingestion d'une dose de 1,5 gr. de sulfanilamide et inversement une cyanose très légère chez d'autres malades recevant de fortes doses (de 3,6 gr. à 7,2 gr. par jour). Cette cyanose survient en général au cours des 24 premières heures après absorption du produit; elle disparaît rapidement avec l'arrêt du traitement. La plupart des auteurs sont d'accord que cette cyanose ne constitue pas une contre-indication à la continuation du traitement (Long et Bliss, Marshall et Watzl, etc...).

Hartmann, Perley et Barnett, Basman rapportent que la cyanose disparaît quand on introduit par la voie intraveineuse une solution aqueuse de bleu de méthylène à 10 % à raison de 1,5 mg. par kilogramme de poids. Ultérieurement, ils indiquent qu'on peut prévenir la cyanose quand on donne du bleu de méthylène par la voie buccale pour chaque dose de sulfanilamide.

Divers examens ont indiqué que la capacité d'oxygène du sang ne se trouve pas diminuée du fait de cette cyanose. Par contre, divers auteurs ont constaté un taux élevé de méthémoglobine, jusqu'à 13 mg. % et au-dessus chez des sujets recevant du sulfanilamide. Hartmann et

ses collaborateurs en déduisent que cette cyanose serait due à la méthémoglobinémie chez 300 sujets traités par le sulfanilamide. Enfin d'autres chercheurs supposent que la cyanose pourrait être également due à la sulfhémoglobinémie, assertion réfutée par Long et Bliss.

Pour Marshall et Waltz la méthémoglobine ne jouerait qu'un rôle insignifiant dans la production de la cyanose. Ces auteurs suggèrent de même que Hunter que les hématies qui paraissent brunes, même après aération du sang, seraient colorées par un pigment provenant du sulfanilamide. Une hypothèse analogue a été soutenue d'après des expériences *in vitro* par Ottenberg et Fox. Ces derniers constataient l'apparition d'une coloration violette quand on irradiait des solutions claires de sulfanilamide (10 à 20 mg %). Quand on ajoutait une pareille solution au plasma, la coloration violette disparaissait et les hématies devenaient brunes exactement comme quand les malades recevaient du sulfanilamide. Ces auteurs émettent l'hypothèse que le même pigment violet se fait *in vivo* au cours du métabolisme du sulfanilamide et que ce fait est responsable de la cyanose. Cependant font observer Coggeshall et Bauer il n'existe aucune preuve réelle d'une pareille théorie. De nouvelles recherches sont nécessaires pour déterminer la cause exacte de cette cyanoses.

ERUPTIONS CUTANÉES. — Les éruptions cutanées sont en général moins fréquentes que la cyanose; elles sur-

viennent en général entre le huitième et le dix-septième jour.

Dans deux de leurs cas (N° 20 et 30), Coggeshall et Bauer ont vu se produire un rash morbilliforme le quatorzième jour du traitement. En même temps il y eut de la fièvre avec de l'adénopathie cervicale, un enanthème pharyngé et une rate palpable. Le rash pâlit 12 heures après la cessation du sulfanilamide. Dans un autre cas (N° 30) le rash était beaucoup plus marqué.

Des éruptions cutanées similaires ont été décrites par de nombreux auteurs; en général, elles disparaissent 24 à 48 heures après la cessation du sulfanilamide; parfois elles s'accompagnent d'un certain état fébrile qui disparaît également après l'arrêt du traitement.

Un des malades de Coggeshall et de Bauer à la suite d'une exposition au soleil, présenta un erythroedème d'un côté de la face et sur les surfaces dorsales des mains et des poignets. Cette réaction disparut cinq jours après, malgré que le dosage du sulfanilamide resta identique.

Des cas analogues ont été publiés par divers auteurs; aussi certains conseillent aux malades traités par le sulfanilamide d'éviter de s'exposer au soleil.

Enfin, notons que deux malades atteints d'arthrite gonococcique (cas 11 et 18) soignés par Coggeshall et Bauer ont présenté un *urticaire* généralisé le dixième jour du traitement. Un de ces malades avait déjà éprouvé le même incident trois semaines auparavant après avoir pris du sulfanilamide pendant 21 jours.

De pareilles manifestations cutanées ne représentent pas de complications sérieuses, et n'exigeant pas d'autre traitement que l'arrêt de la sulfanilamidothérapie.

Jusqu'ici, on ignore exactement le mode de leur production.

ACIDOSE. — Sous l'influence du sulfanilamide de nombreux auteurs avaient déjà noté une réduction du pouvoir de combinaison du CO^2 dans le plasma (Southworth). Long et Bliss l'ont observé dans 3 % des cas traités. Dans leurs cas, Coggeshall et Bauer ont noté des modifications similaires. Souvent les valeurs obtenues se trouvaient dans les limites normales. Mais il faut remarquer que dans chaque cas les valeurs avant la médication sulfamidée étaient plus élevées que celles obtenues au cours du traitement. Le pouvoir de combinaison du CO^2 sérique le plus bas a été de 41 volumes pour cent (cas 12). La réduction moyenne observée était de 10 volumes pour cent. Cette réduction du pouvoir de combinaison du CO^2 se produisait même quand les malades recevaient une certaine quantité de bicarbonate de soude égale à la dose du sulfanilamide. Cependant Long et Bliss prétendent ne plus avoir observé de manifestations toxiques en utilisant du bicarbonate de soude et ces auteurs insistent sur son utilité.

Ces modifications sanguines ont été interprétées comme exprimant la présence de l'acidose.

Certains, comme Hartmann, Perley, Barnett et Bar-

man ne le pensent pas. Ils ont observé que l'hyperventilation résultant de doses modérées de sulfanilamide ne faisaient que simuler la dyspnée de l'acidose; il ne se révélait que des réductions modérées du contenu du sang en CO^2 (15 à 20 volumes pour cent). De nouvelles recherches ont révélé qu'en même temps qu'il se produisait une chute du contenu en CO^2 du sérum, il se produisait une élévation du pH sérique et la production d'une urine alcaline. Ces chercheurs ont déduit de ces faits, que les modifications de l'équilibre acide-base représentaient un type d'alcalose déficitaire en CO^2 secondaire à une hyperventilation primaire et non de l'acidose. Aussi ils émettent l'avis que l'administration habituelle de l'alcalin en association avec le sulfanilamide ne se trouve pas indiquée. Coggeshall et Bauer confirment la théorie de Hartmann : l'hyperventilation se produirait après absorption de grosses doses de sulfanilamide.

Des recherches portant sur le métabolisme des électrolytes indiquent que les premiers effets notés à la suite de l'administration sulfanilamidée sont une augmentation caractéristique de l'excrétion des bases totales de l'urine (surtout le sodium), une diminution marquée de l'excrétion de l'ammoniaque et une urine nettement alcaline (pH 7.4 à 7.8). Il se produit en même temps un abaissement correspondant du contenu en CO^2 du sérum. En peu de jours, l'excrétion du sodium et de l'ammoniaque et du pH urinaires revient à ses valeurs primitives, antérieures au

traitement malgré la poursuite de celui-ci. Par contre les concentrations basses en sodium sérique persistent aussi longtemps que le produit est donné (pendant 28 jours au cours d'une expérience). Quand le traitement est arrêté, c'est le phénomène inverse qui est observé; le sodium est retenu, la concentration du sodium sérique revient à son niveau normal, l'excrétion de l'ammoniaque est augmentée et l'urine devient acide. L'excrétion du potassium suit un processus similaire mais d'une moins grande amplitude.

ANEMIE. — Contrairement à certains auteurs, Coggeshall et Bauer n'ont pas observé d'anémies hémolytiques graves au cours du troisième au cinquième jour du traitement.

Dans un de leurs cas (N° 27), ils ont trouvé une élévation de la bilirubine sérique au quatorzième jour du traitement; au vingtième jour elle était redescendue à la normale. Aucun autre cas de bilirubinémie ne fut observé par ces auteurs. De même ils n'ont vu aucun cas d'ictère ou d'urobilinurie.

Une chute de l'hémoglobine de 10 à 20 % est une constatation courante au cours de la sulfanilamidothérapie, surtout si le traitement est prolongé au delà d'une période de dix jours ou davantage. Une anémie légère se développant lentement ne constitue pas une contre-indication du traitement (Long et Bliss). Sur les 27 malades observés par Coggeshall et Bauer il y eut 13 qui manifes-

tèrent une anémie de divers degrés, chez un de ces malades il se produisait une chute progressive du nombre des hématies, atteignant son maximum au moment de l'arrêt du traitement, sauf dans un cas où il se fit 7 jours après. L'examen des frottis colorés indiqua une prédominance des macrocytes, la présence aussi des microcytes et des formes jeunes des érythrocytes.

Chez 9 malades on trouva une réticulocytose, qui après sa disparition fut suivie d'une augmentation des érythrocytes revenant au niveau antérieur au traitement.

Il est intéressant de remarquer que l'intensité de l'anémie et sa gravité n'était nullement en rapport avec la quantité du produit absorbé ou la durée du traitement.

La leucocytose fut observée dans quelques cas à la suite du traitement. Dans le cas 2 de Coggeshall et de Bauer la leucocytose atteignait le chiffre de 28.000.

En résumé, on peut affirmer que les altérations hématologiques causées par le sulfanilamidothérapie peuvent donner lieu à des anémies hémolytiques de divers degrés. Leurs mécanisme de production nous est encore inconnu. Pour Bliss et Long il ne s'agirait pas d'une idiosyncrasie vraie. Il est possible que chez certains sujets les hématies seraient devenues plus susceptibles à l'hémolyse par le sulfanilamide grâce à la présence de l'infection.

Etant donné que ces anémies se produisent dans un pourcentage élevé de cas, et surtout chez ceux recevant de grosses doses du produit, il sera prudent de pratiquer de

fréquents examens de sang au cours et après la période de traitement. Les malades, souffrant d'une anémie grave et nécessitant un traitement par le sulfanilamide, devront être transfusés avant ou au cours du traitement. Quand il se produit une anémie grave, on devra arrêter aussitôt le traitement et pratiquer une transfusion .

LEUCOPENIE. — Chez deux de leurs malades, Coggeshall et Bauer ont vu se produire une réduction considérable du nombre total des leucocytes. Ainsi dans le cas 3, une leucopénie de 1.800 leucocytes fut observée 22 jours après la cessation du traitement; dans le cas 4, la numération leucocytaire tomba à 2.800 le vingt-cinquième jour du traitement. Le pourcentage des polynucléaires ne s'abaissa jamais au-dessous de 43 %. Le tableau leucocytaire revint à la normale en peu de jours, sans qu'on eut à employer une forme dite spécifique de traitement.

Comme dans les cas de l'anémie, on ne trouve aucune relation directe entre la dose du médicament et la durée du traitement.

Jusqu'à l'heure actuelle on ignore le mécanisme réel responsable de pareilles leucopénies : pour Marshall, il s'agirait d'un phénomène d'idiosyncrasie.

Divers auteurs ont relaté également la présence d'une agranulocytose après sulfanilamidothérapie (Cokkinis, Harvey et Janeway, Kohn, Jennings et Southwell-Sander, Bigler, etc...)

Long et Bliss ont observé un malade, souffrant d'une arthrite et d'une urétrite gonococcique, qui manifesta une agranulocytose au cours du traitement sulfamidé. Ce sujet présentait le tableau typique d'une angine agranulocytaire. Soumis à un traitement éliminateur du produit par absorption abondante de liquides, ce malade guérit complètement dix jours après.

Les infections graves peuvent constituer un facteur prédisposant à l'agranulocytose.

La possibilité d'une agranulocytose indique la nécessité de faire des numérations quantitatives et différentielles des leucocytes au cours et à la suite du traitement.

FIEVRE. — Coggeshall et Bauer ont observé dans six de leurs cas la manifestation d'une fièvre persistante les quatrième et cinquième jour du traitement et qui se poursuivait jusqu'à l'arrêt du sulfanilamide ou à la diminution des doses. Cette fièvre doit être différenciée de celle causée par l'infection, car elle survient chez des sujets ne présentant en général pas de température avant l'emploi du médicament.

Dans un de leurs cas, ces auteurs constatèrent l'apparition de la fièvre au quatrième jour, se maintenant entre 38°3 à 38°8 et cessant avec l'arrêt du traitement au douzième jour (cas N° 20).

D'autres auteurs ont également observé des réactions fébriles analogues (Schwenker et Gelman, Hageman) et qui furent interprétés comme une réaction spécifique du

produit. Long et Bliss l'ont constaté dans 6 % de leurs cas. Il est à noter que cette fièvre peut également s'associer à des réactions cutanées.

La persistance d'une fièvre sans preuves cliniques d'infection, doit toujours faire suspecter qu'elle est dûe au sulfanilamide. On observera sa disparition avec l'arrêt de la médication. Long et Bliss conseillent lors d'une reprise du traitement avec le sulfanilamide chez des sujets ayant déjà présenté de ces crises fébriles, de prescrire une dose d'essai de 0,3 gr.; si aucune réaction fébrile ne se produit dans les 12 heures qui suivent son absorption, on pourra poursuivre le traitement.

De l'aperçu de ces divers incidents possibles, découlent les *contre-indications*, ou tout au moins un emploi prudent et attentif des sulfamides. Les *anémiques* et les *rénaux* doivent être particulièrement surveillés.

VOIE D'INTRODUCTION ET POSOLOGIE DES SULFAMIDES

De nombreuses voies d'introduction ont été utilisées pour le sulfamide : buccale, intra-musculaire, intra-veineuse, intra-articulaire. Incontestablement, la voie buccale est celle qui a été la plus employée.

Voie buccale.

En France, on donne des doses relativement faibles de sulfamide ne dépassant généralement pas 3 grammes par jour. Dans le cas qu'il a traité, Weissenbach prescrivait : 6 comprimés par jour pendant 3 jours, 4 pendant 3 autres jours, 2 pendant 3 autres jours et ensuite 1 comprimé par jour.

Notre Maître, le Docteur Layani conseille des doses plus petites 1 à 2 grammes les premiers jours et 0,50 les jours suivants. D'après lui, il faut éviter les fortes doses et ne jamais dépasser 4 grammes.

En Amérique de fortes doses de sulfamide ont été prescrites : 4 à 5 grammes et davantage. Coggeshall et Bauer ont utilisé de grosses doses dans tous les cas à moins que le médicament cause des symptômes gastriques

ou toxiques marqués. Dans ce cas, ces auteurs conseillent de réduire les doses des deux tiers ou de la moitié de la dose primitive. Comme la concentration maxima dans le sang survient environ 4 heures après absorption du médicament, certains auteurs ont jugé utile de fragmenter la quantité totale des 24 heures en 6 doses qu'on donne toutes les quatre heures, jour et nuit. De cette manière, on arrive à maintenir un taux constant du sulfamide dans le sang, qui pour être efficace doit être au moins de 5 mgm. %. Le traitement peut être continué pendant deux semaines et repris ultérieurement pendant deux autres semaines. Coggeshall conseille en outre de donner une dose égale de bicarbonate de soude, de manière à éviter les symptômes gastriques et d'éviter une acidose possible.

Voie musculaire.

Cette voie a été exceptionnellement employée, tout au moins dans le traitement des arthrites gonococciques. A notre connaissance, nous avons relevé un cas de Coggeshall, où une solution de Prontosil fut donnée par voie intra-musculaire avec une dose initiale de 90 cc. d'une solution à 2,5 %.

Voie intra-veineuse.

Jausion qui l'a employé conseille 20 à 40 cc.³ de sulfamide par jour; ceci permet d'obtenir des succès décisifs sans faire encourir le moindre trouble.

Voie intra-articulaire.

La sérothérapie antigonococcique par injection intra-articulaire avait été déjà recommandé par Debré et Paraf, par contre, il semble que ce soit Cain, Cattan et Arnous qui aient employé pour la première fois cette voie avec le sulfamide. Etant donné son intérêt, il nous semble utile de reproduire cette observation in extenso.

Infection gonococcique à foyers multiples diversement influencés par l'ingestion de p-amino-phényl-sulfamide. Guérison des arthrites par injection intra-articulaire de ce produit.

M. L..., 30 ans, entre le 18 septembre 1938 pour une arthrite et une ophtalmie consécutive à une blennorragie.

Celle-ci a débuté le 10 septembre et fut traitée dès le début par des lavages permanganatés. Six jours après, survient, dans le *genou gauche*, une douleur intense dès le début. Cette articulation ne tarda pas à augmenter de volume et demeura globuleuse. Le lendemain, la température s'élève dès le matin à 39° et s'accompagne de douleurs dans le *genou droit* et la *cheville droite*. Parallèlement, apparaissent des brûlures et des picotements dans les *deux yeux* (le malade reconnaît d'ailleurs qu'il y a souvent porté les mains). Le soir, la température atteint 40°2. Elle est à 39°5 le lendemain.

Ce qui frappe tout d'abord, c'est que les paupières

sont tuméfiées et semi-closes et que les conjonctives sont très enflammées, surtout à droite. Un écoulement séropurulent et continuél suinte entre les paupières.

Le genou gauche est globuleux ,mais il n'est ni rouge, ni œdématié. Tout mouvement est douloureux et extrêmement limité par la douleur; on a l'impression d'une forme hydarthrosique.

Le genou droit et la cheville droite sont par contre, rouges et chauds. La palpation des articulations réveille une douleur vive.

Il existe une urétrite banale. L'écoulement est d'abondance moyenne et contient des gonocoques intra-cellulaires. La prostate est un peu plus dure que normalement. Elle est douloureuse.

Par ailleurs, l'état général est assez touché. Le malade garde un faciès satisfaisant, mais se plaint de malaises. Le pouls est plus lent que ne le comporterait la température. Il bat à 86. Tension artérielle : 11, 5-7. Les bruits du cœur sont relativement sourds, mais il n'y a pas de souffle. Les poumons sont normaux. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.

Un examen de sang fournit les résultats suivants : globules rouges 4.740.000; globules blancs, 20.200; poly, 79,5; lympho.; 10; grands mono, 10,50.

La ponction du genou droit donne issue à un liquide filant et citrin, où se retrouvent de nombreux polynucléaires neutrophiles à protoplasma vacuolaire, des lympho-

cytes, des cellules mononuclées en petite quantité et quelques hématies. On ne peut y mettre en évidence le gonocoque, ni par examen direct ni par culture.

Un électrocardiogramme fournit une courbe normale.

Du 18 ou 23 septembre, le malade reçoit chaque jour par voie buccale 5 grammes de para-amino-phényl-sulfamide. Cette médication fait merveille sur l'écoulement urétral qui disparaît en quelques jours, mais la température, après une légère baisse, reste aux environs de 39°. Les complications oculaires s'aggravent. L'ophtalmie gauche prend l'allure la plus sévère, malgré les lavages au pergamanate et au nitrate d'argent. Elle aboutit rapidement à l'ulcération de la cornée. A droite, au contraire, tout semble se limiter à une légère conjonctivite.

La thérapeutique sulfamidée n'a aucune action sur l'évolution des arthrites. Le genou gauche est toujours tuméfié et douloureux. On note un empâtement de l'interligne, correspondant à l'épaississement de la synoviale articulaire. Craignant l'ankylose en position défectueuse, on immobilise l'articulation dans une gouttière. Le genou droit, par contre est moins atteint. Il est le siège d'un épanchement assez important, sans épaississement synovial. Les radiographies montrent l'absence de toute lésion osseuse.

Le 23 septembre, la température remonte au-dessus de 39°. Devant l'échec du traitement buccal par le sulfamide, on décide d'abandonner ce médicament. Une hé-

moculture pratiquée ce jour-là restera stérile. L'urée sanguine est de 0,35 .

Le 24 septembre, la température remonte de nouveau à 40°. Il semble cependant que l'infection se soit localisée définitivement aux articulations des deux genoux. En effet, l'aspect général est assez satisfaisant, la suppuration urétrale est tarie, l'état des yeux s'améliore et il n'y a pas d'autre manifestation articulaire. Dans ces conditions, on essaie de traiter les arthrites par la *pyrétothérapie*. Deux injections intra-veineuses de 3/4 de ccm. et de 1 cc. 5 de Dmelcos, faites le 23 et le 25 septembre, entraînent une légère atténuation des douleurs, sans modifier l'aspect des articulations. Désormais, la température va osciller entre 38° et 39°, mais cette baisse contraste avec l'aggravation de l'arthrite du genou gauche qui est tuméfié, empâté et douloureux, avec une extrême limitation des mouvements. On essaie sans succès de réaliser un *choc* favorable par l'injection dans l'articulation de 1/2 ccm. de sérum antidiphthérique (en l'absence de sérum spécifique) ; on pratique de nouveau et sans succès une injection intra-musculaire de 2 ccm. de lait.

Le 4 octobre, on décide de revenir à la thérapeutique sulfamidée, en portant le médicament dans l'articulation elle-même.

On ponctionne le genou gauche, et après avoir retiré une dizaine de ccm. de liquide, on injecte 1 ccm. d'une solution para-amino-phényl-sulfamide, à la dilution de

0,25 de produit actif par ccm. Le soir même, la température, pour la première fois depuis le début de la maladie, ne dépasse pas 38°. Une deuxième injection de 2 ccm du même produit est faite dans le genou droit le 5 octobre. La même dose est injectée dans le genou gauche le 6 octobre. A partir de ce moment, la température s'inscrit au-dessous de 38°. Dans les jours qui suivent, on assiste à l'amélioration des arthrites. La douleur spontanée disparaît complètement. Les mouvements actifs et passifs ne sont douloureux que dans les positions extrêmes. L'épanchement articulaire diminue à droite et à gauche très rapidement.

Le 10 septembre, cependant, survient une reprise brutale de la température qui s'élève à 39°, sans changement notable des symptômes locaux. On réinjecte alors dans le genou gauche 2 ccm. de sulfamide le 12, puis le 14 octobre.

Désormais, l'amélioration constatée va en s'accroissant rapidement. Pendant quinze jours encore, il persiste un certain degré d'hydarthrose, se traduisant par un léger choc rotulien, mais il n'y a pas de douleurs et le malade peut marcher sans aucune gêne. Nous avons cru bon de compléter le traitement par quelques séances de *radiothérapie*.

Actuellement, tout épanchement articulaire, tout empatement de l'interligne a disparu et le malade est complètement guéri. De ces arthrites, qui se présentaient avec

les symptômes les plus graves, il ne subsiste aucune limitation des mouvements ni aucun autre symptôme.

Les yeux sont guéris, mais il persiste à droite une cicatrice de la cornée qui rend la vision de l'œil très précaire.

Discutant ce cas, les auteurs concluent que les injections intra-articulaires de sulfamide représentent, dans le traitement des arthrites gonococciques, une méthode logique, efficace et qui leur a paru sans danger. Le Docteur Layani ayant eu lui-même l'occasion de soigner deux cas d'arthrite par des injections intra-articulaires, nous sommes heureux de pouvoir les reproduire ici.

OBSERVATION N° 1

D... H... âgé de 29 ans entre le 2 novembre 1938. Souffre du genou gauche depuis 2 mois. Le début s'est produit par une douleur dans l'articulation tibio-tarsienne, il y a 5 à 6 ans, puis le genou, il y a deux mois. La marche devient plus difficile; le genou augmente de volume. Pas de tuberculose. Il y a 8 ans, a p~~at~~énopathie cervicale guérie par les rayons. Il reste une cicatrice. Blennorragie il y a 9 ans. Il persiste un écoulement urétral. Le malade ne tousse pas ni ne crache. N'a pas maigri.

A l'examen : synoviale du genou gauche épaissie. Grosse prostate.

Une inoculation au cobaye faite le 8 décembre se montre négative.

21 décembre 1938. Ponction évacuatrice du genou gauche. Il s'écoule 50 ccm. d'un liquide louche. Injection de 4 ccm. de Lysococcine.

22 décembre. L'examen du liquide qui est trouble indique :

Nombreux leucocytes :

Polynucléaires 80 %

Lymphocytes 20 %

Pas de germes.

23 décembre. A moins mal. La ponction évacue 30 ccm. deuxième injection de Lysococcine.

26 décembre, troisième injection de 2 ccm. de Lysococcine.

Polynucléaires intacts avec leurs granulations .. 30 %

Lymphocytes avec noyaux assez gros et protoplasma bleuté 25 %

Monocytes intacts de dimensions variées à noyau étalé 40 %

Macrophages avec inclusion 5 %

28 décembre. Ponction de 20 ccm. quatrième injection de 2 ccm. de Lysococcine. Souffre beaucoup moins.

Leucocytes polynucléaires intacts avec granulations à tendance éosinophile 55 %

Grands mononucléaires à noyau étalé 15 %

Lymphocytes à noyau foncé et protoplasma légèrement basophile	8 %
Grands macrophages	2 %
Monocytes ordinaires, à noyau rond plus pâle que les lymphocytes	20 %

Les monocytes présentent un protoplasma plus ou moins basophile montrant des cellules jeunes dont quelques-unes montrent une tendance à la division nucléaire. Pas de germes. Très rares hématies.

11 janvier 1939. Ponction de 1 ccm. Injection de 2 ccm. de Lysococcine. Malade très soulagé.

16 janvier 1939. Genou plus gros; mais le soulagement persiste. La ponction évacue environ 50 ccm. Le malade a eu de la diarrhée pendant 2 jours. On place une genouillère à demeure.

26 janvier 1939. Examen de laboratoire :

Polynucléaires intacts	72 %
Lymphocytes	3 %
Grands monocytes	20 %
Macrophages	5 %

8 février 1939.

Polynucléaires intacts	70 %
Lymphocytes	5 %
Monocytes à noyau étalé rond	20 %
Cellules endothéliales macrophages	5 %

10 février 1939. Genou très diminué, indolent.

22 février 1939. Sulfon (Saint Louis), injection de 1 gr. 50 au total. Une poussée d'arthrite de la cheville droite.

13 mars 1939.

Liquide jaune citrin, légèrement trouble.

Polynucléaires intacts	60 %
Polynucléaires altérés	0 %
Lymphocytes	5 %
Cellules monocytoïdes à gros noyau	35 %

14 mars 1939. Très peu de liquide; pas de douleurs.

10 mai 1939. Genou très amélioré, mais arthrite tibio-tarsienne très douloureuse. Gonarthrie. Vaclydun.

Les dernières nouvelles parvenues font savoir qu'il existe une grande amélioration et que le malade marche sans difficulté.

OBSERVATION N° 2

J... J... 36 ans, admis le 13 décembre 1938 pour une hydarthrose du genou.

Dans les antécédents :

En 1928, une blennorragie avec prostatite, traitée par les massages.

En 1930. Une rechute en 1932.

En 1936. Orchite gauche.

En 1938 (octobre) une nouvelle rechute. Le genou gauche est gonflé. Actuellement : goutte matutinale.

A l'examen : genou augmenté de volume avec effacement des méplats; la peau de coloration normale. Augmentation de la température locale. La palpation du plateau tibial interne est douloureuse. Choc rotulien. Limitation de la flexion. Pas de ganglions. Testicule droit induré dans la partie inférieure. Rien à l'appareil cardiopulmonaire.

A l'examen radiologique : interligne conservé; pas de troubles d'ossification; corticale normale.

Légère gêne de la marche.

30 mars 1939. Ponction du genou qui évacue 10 à 15 ccm. Injection de Lysococcine.

Examen de laboratoire :

Liquide jaune clair avec un coagulum.

Rares polynucléaires.

Assez nombreux lymphocytes.

Réaction de Rivalta : positive.

20 avril 1939. Même état. Le genou aurait augmenté de volume. Ponction de 30 ccm. Injection de Soludagénan. Ne tousse pas, n'a pas maigri.

27 avril 1939. Ponction de 25 ccm. Injection de 3 ccm. de Soludagénan. Le malade va mieux. Genou moins gros et moins douloureux.

Examen de laboratoire : liquide jaune citrin, séro-fibrineux.

Réaction de Rivalta positive

Polynucléaires intacts	35 %
Lymphocytes	50 %
Cellules monocytoïdes	12 %
Macrophages	3 %

4 mai 1939. Ponction de 30 ccm. Solidagénan 3 ccm.
moins gros va beaucoup mieux .

Examen de laboratoire :

Liquide jaune clair séro-fibrineux avec coagulum.

Eléments cytologiques rares.

Quelques polynucléaires non altérés.

Quelques cellules monocytoïdes.

Très rares macrophages.

11 mai 1939. Le malade va très bien. Ponction presque blanche. Injection de Soludagénan, 3 ccm. Urétrite aiguë depuis 8 jours.

Examen de laboratoire :

Liquide articulaire :

Eléments cytologiques peu abondants, composés de polynucléaires non altérés et de quelques cellules monocytoïdes.

Exsudat urétral.

Quelques cellules de desquamation.

Quelques polynucléaires.

Pas de gonocoques.

Dans ces deux observations, dues à l'obligeance du Docteur Layani l'action intra-articulaire du sulfamide a été incontestable. On peut conclure que dans les cas où

l'arthrite ne réagit pas à l'absorption buccale du médicament, on pourra se décider avec avantage à tenter cette voie d'injections intra-articulaires de sulfamide; on porterait ainsi le sulfamide directement en contact avec le foyer infectieux. D'autre part ceci n'empêche pas de continuer l'emploi de ce corps par la voie buccale, de manière à ne pas négliger l'infection génito-urinaire.

CONCLUSIONS

I. — Le sulfanilamide a un effet caractéristique sur la croissance du gonocoque *in vitro* et *in vivo*.

II. — Dans l'arthrite blennorragique l'influence du sulfanilamide s'exerce particulièrement sur les phénomènes inflammatoires aigus : la rougeur, la tuméfaction, la douleur cèdent rapidement, tandis que la température redevient normale après peu de jours.

III. — Avec les arthrites à allure subaiguë les résultats sont plus incertains ; dans certains cas les signes articulaires diminuent très lentement, dans d'autres cas, ils ne se modifient pas et parfois au cours du traitement même, il peut survenir de nouveaux épanchements articulaires.

IV. — Le mode d'introduction du sulfanilamide peut se faire par diverses voies : buccale, intra-musculaire, intra-veineuse et intra-articulaire. Cette dernière voie d'introduction semble très efficace, surtout dans les cas où toutes les autres thérapeutiques ont échoué. Elle a l'immense avantage de porter le produit *in loco*, en contact avec le foyer infecté parfois, inaccessible par les autres voies d'introduction. Cependant, il ne faudra jamais né-

gérer le traitement du foyer primitif génito-urinaire, lieu d'origine de la métastase articulaire.

V. — La dose à employer peut varier suivant les sujets; des examens du sang semblent indiquer qu'un taux de 5 milligrammes pour cent soit nécessaire pour obtenir un résultat positif et que ce taux doit être maintenu pendant la durée du traitement.

VI. — Etant donné les incidents relatés à maintes reprises, en général, il est souhaitable que le malade soit hospitalisé et suivi d'une manière attentive. Il doit être régulièrement soumis à des examens de sang de manière à éviter tout accident.

VII. — La sulfanilamidothérapie associée à la pyrothérapie semblent agir avec une plus grande efficacité dans les cas d'arthrites particulièrement réfractaires.

Vu	Vu
Le Doyen :	Le Président de la Thèse :
TIFFENEAU	LEMIERRE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ALLARY (M.). — Quelques cas de traitement des arthrites gonococciques par les sulfamides. (*Thèse Paris*, 1939, 32 pp., n° 938.)
- ALLEN (J.-G.) et SHORT (C.-L.). — Granulocytopénie associée à la sulfanilamidothérapie. (*New Engl. Jour. Med.*, 1938, t. 219, pp. 6-8.)
- AMVYL-DAVIES (T.). — Sulfanilamide dans le traitement des infections à gonocoques. (*Brit. Med. Jour.*, t. 2, pp. 553-557.)
- ARCHER (H.-E.) et DISCOMBE (G.). — Sulfhémoglobinémie; sa cause et sa prophylaxie, avec référence spéciale au traitement par les sulfanilamides. (*Lancet*, 1937, t. 2, pp. 432-435.)
- BASMAN (J.) et PERLEY (A.-M.). — Compte rendu des malades traités par les sulfanilamides à l'hôpital des Enfants Saint-Louis. (*Jour. Pediatr.*, 1937, t. 11, pp. 212-237.)
- BAUER (W.) et COGGESHALL (H.-C.). — Traitement de l'arthrite gonococcique et rhumatoïde par les sulfanilamides. (*Tr. Ass. Am. Physicians*, 1938, t. 53, pp. 318-319.)
- BENDA (R.) et PALAZZOLI (M.). — Précisions sur les doses thérapeutiques de l'un des nouveaux dérivés organiques du soufre. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 nov. 1937, n° 28, 1273-75.)

- BERG (S.) et HOLTZMAN (M.). — Granulocytopénie consécutive à la sulfanilamidothérapie. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1938, t. 110, p. 370.)
- BIBER (J.) et TOKARZ (W.). — La septazine dans le traitement de certaines maladies infectieuses. (*Polska Gaz. Lek.*, 9 avril 1939, t. 18, pp. 333-335.)
- BIGLER (J.-A.), CLIFTON (W.-M.) et WERNER (M.). — La réaction leucocytaire à la sulfanilamidothérapie. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1938, t. 110, pp. 343-349.)
- BIGLER (J.-A.) et HARALAMBLE (J.-K.). — Sulfanilamide et composés dérivés; revue de la littérature. (*Amer. Jour. Dis. Child.*, mai 1939, t. 57, n° 5, pp. 1110-1167.)
- BLISS (E.-A.) et LONG (P.-H.). — Observations sur le mode d'action des sulfanilamides. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, pp. 1524-1528.)
- BOCAGE et MOTZ. — *Bull. Soc. fr. Dermatol.*, 1937, p. 1906.
- BONCINELLI (U.). — Contribution à l'étude du traitement sulfamidé de l'infection gonococcique. (*Gior. ital. Dermat. e Sif.*, déc. 1938, t. LXXIX, n° 6, 1173-1209.)
- BELTRAMINI. — *Gior. Ital. di Derm. e Sifil.*, avril 1938.
- BONNET et POIROT. — Progrès récents de la chimiothérapie de la blennorragie. (*Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, mai 1938, n° 5, pp. 543-549.)
- BRULE (M.), HILLEMAND (P.) et VILDE (L.). — Deux cas de rhumatisme gonococcique traités par la para-amino-phényl-sulfamide. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 27 déc. 1937, t. 53, 1650-1652.)
- BRUNSTING (L.-A.). — Dermatite par sulfanilamide :

- question de relation avec la photosensibilité. (*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1937, t. 12, pp. 614-616.)
- CAIN (A.), CATTAN (R.) et ARNOUS (J.). — Infection gonococcique à foyers multiples diversement influencés par l'ingestion de para-amino-phényl-sulfamide. Guérison des arthrites par injection intra-articulaire de ce produit. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 19 déc. 1938, t. 54, 1721-1725.)
- CHANIAL. — A propos de la nouvelle chimiothérapie de la blennorrhagie. (*Jour. Méd. Lyon*, 5 juin 1938, p. 442.)
- CHEVALLIER (P.). — Le traitement médical des arthrites gonococciques subaiguës et prolongées. (*Rev. Rhumat.*, déc. 1938, t. 5, n° 10, p. 960.)
- COGGESHALL (H.-C.) et BAUER (W.). — Traitement de l'arthrite gonococcique et rhumatismale par le sulfanilamide. (*New England Jour. Med.*, 19 janv. 1939, t. 220, pp. 85-103.)
- COHN (A.). — L'effet du sulfanilamide sur les gonocoques. (*Amer. Jour. Syph.*, janv. 1938, t. XXII, n° 1, pp. 1-8.)
- COKKINIS. — *Brit. Med. Jour.*, 1937, t. 2, pp. 905-918.
- COLSTON (J.-A.-C.), DEES (J.-E.) et HARRELL (H.-C.). — Traitement des infections à gonocoques par le sulfanilamide. (*South. Med. Jour.*, déc. 1937, t. 30, pp. 1165-1170.)
- CORDIER (G.-J.). — Arthrites gonococciques. (*Encycl. Méd.-Chir.*, « Os et Articulations », n° 14051, pp. 1-11.)
- DEES (J.-E.) et COLSTON (J.-A.-C.). — Emploi des sulfanilamides dans les infections à gonocoques. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 29 mai 1937, t. CVIII, n° 22, pp. 1855-1858.)

- DOMAGK (G.). — Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes. (*Deutsch. Med. Wschr.*, 15 fév. 1935, t. 61, pp. 250-253.)
- DUFOUR (E.). — Le sulfanilamide dans le rhumatisme gonococcique. (*Rev. Thérap. Meurice*, juill. 1938.)
- DUREL (P.). — Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de divers médicaments antibactériens récents. (*Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.* nov. 1937, n° 8, pp. 1850-57.)
- DUVERGEY (H.). — Traitement des arthrites gonococciques. (*Gaz. d. Hôp.*, 23 juill. 1938, t. 111, pp. 949-952.)
- FAVRE, cité par Layani, *l. c.*
- FOURNEAU (E.). — L'antisepsie interne des maladies microbiennes par des dérivés du soufre; quelques notions d'ordre chimique et rappel historique. (*Gaz. d. Hôp.*, 29 avril 1939, t. 112, pp. 577-581.)
- FRANK (L.-J.). — Dermatite par sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, p. 1011.)
- GAUMOND (E.). — Quelques résultats obtenus par l'emploi des dérivés sulfamides en dermato-vénéréologie. (*Laval Méd.*, avril 1938, t. 3, pp. 114-124.)
- GOODMAN (M.-H.) et LEVY (C.-S.). — Le développement de l'éruption cutanée (toxicodermatose) au cours de l'administration du sulfanilamide; relation de deux cas. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, pp. 1009-1011.)
- GOTTRON, cité par Oro.
- HAGEMAN (P.-O.) et BLAKE (F.-G.). — Une réaction fébrile spécifique au sulfanilamide; fièvre médicamenteuse. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, pp. 642-646.)

- HALPERN (B.-N.), DUREL (P.), DUBOST (P.) et ALBINNE. — Recherches sur l'absorption de l'a-(p.-amino-phényl-sulfamido)pyridine (corps 693) chez l'animal et chez l'homme. (*C. r. Soc. de Biol.*, 1939, t. 130, pp. 755-758.)
- HARTMANN (A.-F.), PERLEY (A.-M.) et BARNETT (H.-L.). — Etude de certains effets physiologiques du sulfanilamide. I. Modifications de l'équilibre acide-base. (*Jour. Clin. Investig.*, 1938, t. 17, pp. 465-472.)
- HARVEY (A.-M.) et JANEWAY (C.-A.). — Manifestations d'une anémie hémolytique aiguë au cours de l'administration du sulfanilamide (para-amino-benzène-sulfanilamide). (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, pp. 12-16.)
- HERROLD (R.-D.) et PALMER (E.). — Influence du sulfanilamide sur les gonocoques et les infections à gonocoques. (*Americ. Jour. Syph.*, nov. 1938, tome XXXVIII, n° 3, pp. 705-711.)
- IONESCU STOIAN (P.). — Sulfanilamide et ses dérivés dans la chimiothérapie des infections. (*Rev. san. mil.*, Bucaresti, fév. 1938, t. 37, pp. 123-126.)
- JANET (J.). — Les sulfamides. Leurs indications, leurs dangers. (*Jour. Méd. et Chir. prat.*, 10 déc. 1938, t. 109, pp. 617-627.)
- JAUSION (H.). — Le traitement médical des arthrites gonococciques subaiguës et prolongées. (*Rev. Rhumat.*, déc. 1938, t. 5, n° 10, pp. 959-960.)
- JAUSION (H.). — La polychimiothérapie des formes prolongées et chroniques du rhumatisme blennorrhagique. (*Rev. Rhumat.*, déc. 1938, t. 5, n° 10, pp. 995-1002.)
- JAUSION (H.), GIARD (R.), PECKER (A.) et KONCHNER (G.). — La polychimiothérapie dans les états gonococ-

- ciques. (*Gaz. Méd. France*, 1^{er} déc. 1937, t. XCIV, n° 19, pp. 1023-1033.)
- JENNINGS (G.-H.) et SOUTHWELL-SANDER (G.). — Anémie et agranulocytose au cours de la sulfanilamidothérapie. (*Lancet*, 1937, t. 2, pp. 898-901.)
- JUVIN et M^{lle} KARAMINKOVA. — 18 observations de traitements de la blennorragie par le Septoplix. (*Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, mai 1938, n° 5, pp. 755-756.)
- KARBE (P.). — Les dérivés des sulfanilamides. (*Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1939, t. 178, pp. 742-756.)
- KEEFER (C.-S.). — Sulfanilamide : son mode d'action et son emploi dans le traitement de diverses infections. (*New England Jour. Med.*, 13 oct. 1938, n° 15, pp. 562-571.)
- Sulfanilamide : étude de son effet sur le pouvoir bactéricide du sang total pour le gonocoque. (*Am. Jour. Syph.*, nov. 1938, t. XXXVIII, n° 5, pp. 679-190.)
- et RANTZ (L.-A.). — Le sulfanilamide dans le traitement des arthrites gonococciques. (*Amer. Jour. Med. Sc.*, fév. 1939, t. CXCVII, n° 2, pp. 168-181.)
- et SPINE. — Arthrite blennorragique : pathogénie, mécanisme de la guérison et traitement. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 30 oct. 1937, t. 109, n° 18, pp. 1448-1459.)
- KOHN (S.-E.). — Anémie hémolytique aiguë au cours du traitement par le sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, p. 1005.)
- LAURENT (Ch.). — Chimiothérapie des infections gonococciques. (*Bull. Soc. Dermat. et Syph.*, mai 1938, n° 5, pp. 743-755.)

LAYANI (F.). — Le traitement médical des arthrites gonococciques subaiguës et prolongées. (*Rev. Rhumat.*, oct. 1938, t. V, n° 8, pp. 780-806.)

LEBŒUF, cité par Layani.

LEVADITI (C.). — Le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie des maladies microbiennes et en particulier celle de la gonococcie. (*Bull. et Mém. Soc. de Méd. Paris*, 11 fév. 1938, t. 142, pp. 91-108.)

LEVADITI (C.). — Réflexions sur le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie des maladies microbiennes. (*Presse Méd.*, 13 avril 1938, n° 30, pp. 572-575.)

— GIRARD (A.) et VAISMAN (A.). — La toxi-infection gonococcique expérimentale et son traitement chimiothérapeutique. (*Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, nov. 1937, n° 8, pp. 1887-1891.)

— GIRARD (A.) et VAISMAN (A.). — Action curative et anti-endotoxique de certains dérivés benzéniques non soufrés dans la gonococcie et la méningococcie expérimentales. (*C. r. Soc. Biolog.*, 1938, tome CXXVIII, n° 17, pp. 305-307.)

— GIRARD (A.) et VAISMAN (A.). — Chimiothérapie des infections expérimentales. (*C. r. Soc. Biol.*, 8 janv. 1938, t. CXXVII, n° 1, pp. 19-21.)

— et VAISMAN (A.). — Relation entre l'efficacité thérapeutique antigonococcique expérimentale et le pouvoir microbicide des dérivés benzéniques sulfurés. (*C. r. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXVII, n° 14, pp. 1428-1430.)

— et VAISMAN (A.). — Action anti-endotoxique de certains dérivés sulfurés à fonctions sulfamide, sulfone ou sulfoxyde. (*C. r. Soc. Biol.*, 1938, tome CXXVIII, n° 22, pp. 873-875.)

- LEVENT (R.). — Les accidents du traitement sulfamidé
(*Gaz. des Hôp.*, 29 avril 1939, t. 112, pp. 598-600.)
- LOKWOOD (J.-S.). — Observations sur le mode d'action
du sulfanilamide et son application aux infections
chirurgicales. (*Ann. Surg.*, nov. 1938, t. CVIII, n°
5, pp. 801-807.)
- LONG (P.-H.) et BLISS (E.-A.). — Manifestations toxiques
du sulfanilamide. (*Ann. Surg.*, nov. 1938, t. 108,
n° 5, pp. 808-812.)
- et BLISS (E.-A.). — Emploi clinique des sulfanila-
mides et de ses dérivés dans le traitement des ma-
ladies infectieuses. (*Ann. Int. Méd.*, 1937, t. 11,
pp. 575-592.)
- BLISS (E.-A.) et FEINSTONE (W.-H.). — Le sulfa-
nilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 14 janv. 1939, t.
112, n° 3, pp. 115-122.)
- et BLISS (E.-A.). — Observations sur l'emploi ex-
périmental et clinique du sulfanilamide dans le
traitement de certaines infections. (*Canad. Med.
Ass. Jour.*, 1937, t. 37, pp. 457-465.)
- BLISS (E.-A.) et FEINSTONE (W.-H.). — Observa-
tion sur l'absorption et l'excrétion de la sulfapy-
ridine (2-sulfamyl-amino-pyridine). (*Proc. Soc.
Exp. Biol. a. Med.*, déc. 1938, t. 39, pp. 486-491.)
- MAC INTOSH (J.) et WHITBY (L.-E.-H.). — Mode d'action
des produits du groupe sulfanilamide. (*Lancet*, 25
févr. 1938, t. 1, pp. 431-435.)
- MARSHALL (E.-K.) jr. et WALZEL (E.-M.). — Sur la cya-
nose par les sulfanilamides. (*Bull. John Hopkins
Hosp.*, 1937, t. 61, pp. 140-144.)
- MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Incidents et accidents
de la thérapeutique par les dérivés organiques du

- soufre (1162 F., 1399 F., etc.). (*Ann. Méd. Chir.*, mars 1938, t. III, n° 3, pp. 105-106.)
- MASSIAS (C.) et N'GUYEN DINH HOO. — Traitement de l'arthrite gonococcique par les sulfamides. (*Rev. Méd. franç. de l'Extr. Orient*, mai 1939, t. XVII, n° 5, pp. 581-585.)
- MELLON (R.-R.), GROSS (P.) et COOPER (F.-B.). — Traitement des infections bactériennes par les sulfanilamides. (Baltimore, 1938, 398 pp., C.-C. Thomas.)
- MENVILLE (J.-G.) et ARCHINARD (J.-J.). — Eruptions cutanées chez les sujets recevant du sulfanilamide; relation de quatre cas. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, p. 1008.)
- MICHEL (G.). — Traitement des arthrites gonococciques en évolution. (35° *Congrès de Chirurgie, Paris*, 1926, pp. 512-551.)
- MODEL (A.). — Agranulocytose et para-amino-benzène-sulfanilamide. (*Brit. Med. Jour.*, 1937, t. 2, p. 295.)
- MONDOR (H.). — Arthrites gonococciques. (35° *Congrès de Chirurgie, Paris*, 1926, pp. 552-646.)
- NEWMAN (B.-A.) et SHARLIT (H.). — Sulfanilamide, agent photosensibilisant de la peau. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, p. 1036.)
- OCKERBLAD (N.-F.) et CARLSON (H.-E.). — Acétylsulfanilamide; son absorption, excrétion et toxicité chez l'homme. (*Journ. Urol.*, mai 1939, t. 41, pp. 801-807.)
- ORO (A.). — Les dérivés organiques du soufre dans le traitement des infections gonococciques. (*Rif. Med.*, 4 juin 1938, t. LIV, n° 22, pp. 850-865; 9 juill. 1938, n° 27, pp. 1041-1047.)
- OTTENBERG (R.) et Fox (C.-L.) jr. — Explication de la

- cyanose par la sulfanilamidothérapie. (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1938, t. 38, pp. 479-481.)
- PALAZZOLI (M.) et BOVET (D.). — Les applications récentes de la chimiothérapie dans le traitement de la blennorrhagie. (*Ann. Méd. et Chir.*, mars 1938, t. III, n° 3, pp. 90-91.)
- PATON (J.-P.) et EATON (J.-C.). — Sulfhémoglobinémie et méthahémoglobinémie consécutives à l'administration du p.-amino-benzène-sulfanilamide. (*Lancet*, 1937, t. I, pp. 1159-1162.)
- PAUTRIER. — Cité par Layani.
- POSNER (I.), GUTHRIE (N.-W.) et MAURICE (M.-R.). — Formation du pigment anormal du sang en tant que complication de la sulfanilamidothérapie. (*Jour. Lab. a. Clini. Med.*, 1938, t. 23, pp. 804-809.)
- RAVINA (A.). — Indications et accidents du para-amino-phényl-sulfamide. (*Presse Méd.*, 2 mars 1938.)
- REUTER (F.-A.). — Emploi du sulfanilamide dans le traitement de la blennorrhagie; résultats de cent cas. (*Med. Ann. Distr. Columbia*, 1937, t. 6, pp. 117-120.)
- SALVIN (M.). — Hypersensibilité au sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, p. 1038.)
- SCHNITKER (M.-A.). — Sulfanilamide; revue générale. (*New England Jour. Med.*, 24 mars 1938, t. 218, n° 12, pp. 503-511.)
- SCHONBERG (I.-L.). — Eruption purpurique et scarlatini-forme consécutive au sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1937, t. 109, p. 1035.)
- SCHWENTKER (F.-F.) et GELMAN (S.). — Rash causé par le sulfanilamide. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, 1937, t. 61, pp. 136-139.)

- SCHWARTZ (W.-F.), GARVIN (C.-F.) et KOLETZKY (S.). — Granulocytopénie fatale par le sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1938, t. 110, pp. 368-370.)
- SEILER (S.). — Résultats cliniques avec la Septazine (Benzyl-amino-phényl-sulfamide). (*Schweiz. Med. Wchnsch.*, 29 avril 1939, t. 69, pp. 387-389.)
- SIMMONS (E.-E.) et DUNN (F.-L.). — Traitement de l'arthrite gonococcique par le sulfanilamide. (*Nebraska Med. Jour.*, déc. 1938, t. 23, pp. 451-452.)
- SOUTHWORTH (H.). — Acidose associée à l'administration du para-amino-benzène-sulfanilamide (Prontylin). (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1937, t. 36, pp. 58-61.)
- STONESS (J.-F.). — Méthémoglobinémie et Prontylin. (*New York State Jour. Med.*, 1937, t. 37, p. 1139.)
- THIERS (H.) et JEUNE (M.). — Considérations sur trois cas de rhumatisme blennorragique traités par les dérivés organiques du soufre (1162 F. et 1399 F.). (*Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, mai 1938, t. XLIV, n° 5, pp. 762-764.)
- THOMAZI (P.). — La sullapyridine (corps 693); étude pharmacologique et thérapeutique. (*Progrès Med.*, 6 mai 1939, t. 67, pp. 639-643.)
- TIFFENEAU (R.). — Sulfamidothérapie; posologie et conduite du traitement chez l'adulte. (*Gaz. des Hôpit.*, 29 avril 1939, t. 112, pp. 581-585.)
- TREFOUEL (J.), M^{me} TREFOUEL (J.), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. (*Ann. Méd. Chir.*, mars 1938, t. III, n° 3, pp. 61-77.)
- WEISSENBAACH (R.-J.) et PERLES (L.). — Les critères bactériologiques et biologiques du rhumatisme gono-

- coccique. (*Rev. de Méd.*, avril 1939, t. 56, n° 4, pp. 232-239.)
- et TEMIME (P.). — La place des sulfamides et de leurs dérivés dans le traitement des rhumatismes gonococciques. (*Rev. de Méd.*, avril 1939, t. LVI, n° 4, pp. 240-247.)
- WHITBY (L.-E.-H.). — Chimiothérapie des infections bactériennes. (*Lancet*, 12 nov. 1938, t. 2, pp. 1095-1103.)
- Discussion sur l'emploi du sulfanilamide et de ses dérivés dans le traitement des maladies humaines et animales. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, févr. 1939, t. 32, pp. 349-358.)
- XXX. — Sulfapyridine; compte rendu au Conseil de Pharmacie et de Chimie. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 7 janv. 1939, t. 112, p. 49.)
- XXX. — Sulfapyridine; compte rendu spécial du Conseil de Pharmacie et de Chimie. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 6 mai 1939, t. 112, p. 1830.)
- YANDELL (H.-R.). — Expérience avec l'emploi de la pronyline; relation d'un cas d'arthrite gonococcique de l'épaule. (*Jour. Oklahoma Med. Ass.*, fév. 1939, t. 32, pp. 51-52.)
- YOUNG (C.-J.). — Agranulocytose et para-amino-benzène-sulfanilamide. (*Brit. Med. Jour.*, 1937, t. 2, p. 105.)
-
- .

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Classification des arthrites	15
Traitement	21
Traitements associés	39
Action physiologique des sulfamides	41
Accidents toxiques observés au cours de la sulfanila- midothérapie	45
Voies d'introduction et posologie des sulfamides ..	56
<i>a) Voie intra-articulaire</i>	59
Conclusions	71
Bibliographie	73

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e.
